

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 5 月 10 日 (10.05.2002)

PCT

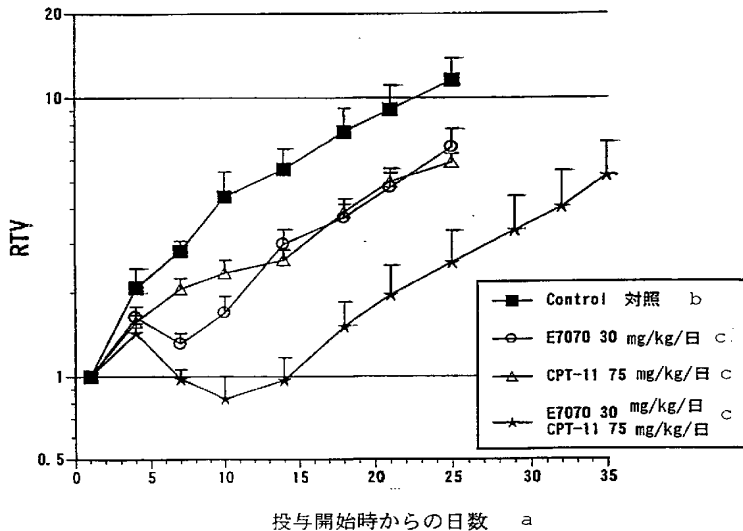
(10) 国際公開番号  
WO 02/36117 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/404, 31/4745, 31/407, 31/513, 31/24, 31/7068, 31/704, 31/337, C07D 209/08, 235/06, 231/56, 471/04, A61P 35/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09563
- (22) 国際出願日: 2001 年 10 月 31 日 (31.10.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2000-333952  
2000 年 10 月 31 日 (31.10.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小澤 陽一 (OZAWA, Yoichi) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮 4-1-28 Ibaraki (JP). 吉松 賢太郎 (YOSHIMATSU, Kentaro) [JP/JP]; 〒300-0845 茨城県土浦市乙戸南 2-9-44 Ibaraki (JP). 甲斐 純子 (KAI, Junko) [JP/JP]; 〒300-4118 茨城県新治郡新治村田土部 2084-2 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル 6 階 Tokyo (JP).

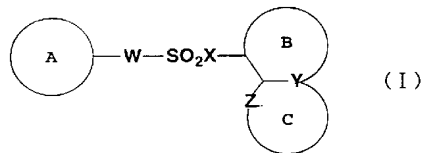
[続葉有]

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS FOR CONCOMINANT USE AS ANTICANCER ATENT

(54) 発明の名称: 抗癌剤としての併用医薬組成物



(57) Abstract: Medicinal compositions having an excellent antitumor effect. Namely, medicinal compositions characterized in that sulfonamide derivatives or sulfonic acid ester derivatives represented by the following general formula (I) or salts thereof, in particular, N-(3-chloro-1H-indol-7-yl)-4-sulfamoylbenzenesulfonamide or its salt are combined with at least one member selected from among (1) irinotecan hydrochloride trihydrate, (2) mitomycin C, (3) 5-fluorouracil, (4) cisplatin, (5) gemcitabine hydrochloride, (6) doxorubicin, (7) Taxol and (8) salts of the compounds (1) to (7) as cited above: (I) wherein the ring A represents an optionally substituted aromatic ring; the ring B represents an optionally substituted 6-membered unsaturated hydrocarbyl ring, etc.; the ring C represents a 5-membered heterocycle having 1 or 2 nitrogen atoms which may be substituted; W represents a single bond or CH=CH-; X represents NH-, etc.; Y represents a carbon atom or a nitrogen atom; and Z represents NH-, etc.



a...TIME (DAYS) AFTER STARTING ADMINISTRATION  
b...CONTROL  
c...mg/kg/DAY

[続葉有]



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

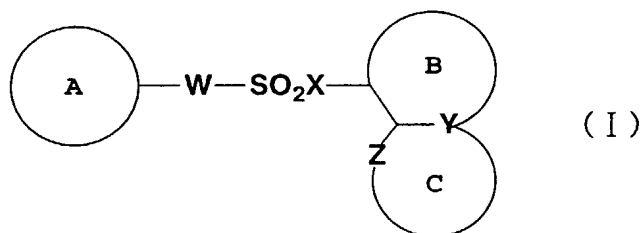
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

#### (57) 要約:

本発明は、優れた抗腫瘍作用を有する医薬組成物を提供する。すなわち、式



〔式中、A環は置換基を有していてもよい芳香環を、B環は置換基を有していてもよい6員不飽和炭化水素環等を、C環は窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を意味し、更に該C環は置換基を有していてもよく、Wは単結合または $-CH=CH-$ を、Xは $-NH-$ 等を、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは $-NH-$ 等を意味する〕で表わされるスルホンアミド誘導体、スルホン酸エステル誘導体またはそれらの塩、特にN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタピン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物を提供する。

## 明細書

## 抗癌剤としての併用医薬組成物

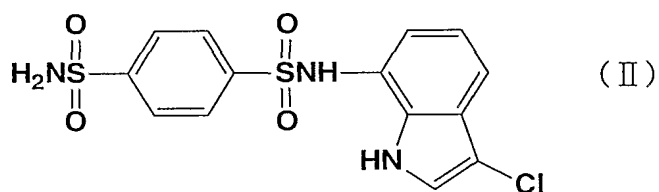
## 産業上の利用分野

本発明は抗癌剤として有用な化合物、特にN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその薬理学的に許容できる塩と、他の抗癌剤とを組み合わせることを特徴とする新規な医薬組成物に関する。

## 従来技術

癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロホスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のドキソルビシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなど多くの薬剤があるが、いずれもその抗腫瘍効果は不十分であり、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されていた。

一方、本発明者らは全く新規な芳香族スルホン酸アミドまたは芳香族スルホン酸エステル系化合物を初めて合成することに成功し、予想外にも当該化合物が優れた抗腫瘍活性を示すことを発見して、新たな作用機序を示す有用な抗腫瘍剤を提供した(特開平7-165708号公報)。特に、下記式(II)



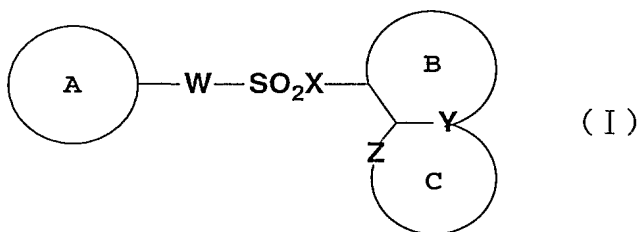
で表わされるN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド[以下、「E7070」と称することがある]は、種々のタイプの腫瘍に活性を示し非常に有用である。

ある種の化合物はある種の癌に有効であるが、それ以外の癌には有効率が低いこ

とがある。また、単独の成分の投与だけでは十分な効果が得られない場合もある。即ち、本発明の目的は、これらの問題を解決し得る優れた抗腫瘍活性を有する医薬組成物を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記趣旨に鑑み、優れた抗腫瘍性組成物を求めて鋭意研究を行った結果、式



〔式中、A環はそれぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香環または二環式芳香環を、B環はそれぞれ置換基を有していてもよい6員不飽和炭化水素環または窒素原子を1個含む6員不飽和ヘテロ環を、C環は窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を意味し、更に該C環は置換基を有していてもよく、Wは単結合または $-CH=CH-$ を、Xは $-N(R^1)-$ または酸素原子を〔式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルキル基を意味する〕、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは $-N(R^2)-$ または窒素原子を〔 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を意味する〕意味する。但し、上記定義において、下記(a)と(b)の場合の化合物は除かれる。

(a) A環が4-メチルベンゼンで、Wが単結合で、Xが $-NH-$ で、B環がメトキシベンゼンで、且つ、C環が無置換のイミダゾールである場合；(b) A環が4-(アセトアミド)ベンゼンまたは4-アミノベンゼンで、Wが単結合で、Xが $-NH-$ で、B環が無置換のベンゼンで、且つ、C環が無置換のピラゾールである場合。〕  
で表わされるスルホンアミド誘導体、スルホン酸エステル誘導体またはそれらの塩（スルホン化合物(I)）、中でも特にN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩に、ある種の抗癌剤を併用することで、予想外にも、相乗的にさらに優れた抗腫瘍活性が得られ

ることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、(1) 前記化合物 (I) またはその塩と、(a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタピン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる少なくとも 1 の物質 (物質 (I I I)) とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物；(2) 前記式 (I) において、A 環がそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンで、B 環が置換基を有していてもよいベンゼンで、C 環が置換基を有していてもよいピロールで、W が単結合で、且つ、X および Z が -NH- である前記 (1) 記載の医薬組成物；(3) 抗癌剤である前記 (1) 記載の医薬組成物；(4) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド (E 7 0 7 0) またはその塩と、(a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタピン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる 1 以上の物質とを組み合わせることを特徴とする前記 (3) 記載の医薬組成物；(5) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩とを組み合わせることを特徴とする前記 (3) 記載の医薬組成物；(6) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシン C またはその塩とを組み合わせることを特徴とする前記 (3) 記載の医薬組成物；(7) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩とを組み合わせることを特徴とする前記 (3) 記載の医薬組成物；(8) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを含む前記 (3) 記載の医薬組成物；(9) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩とを含む前記 (3) 記載の医薬組成物；(10) E 7 0 7 0 またはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを含む前記 (3) 記載の医薬組成物；(11) E 7 0 7 0 またはその塩と、タキソールまたはその塩とを含む前記 (3) 記載の医薬組成物；(12) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを含む前記 (3) 記載の医薬組成物；(13) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、5-フルオロウラシルま

たはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせることを特徴とする前記 (3) 記載の医薬組成物 ; (14) (a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタビン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる少なくとも 1 つの物質と組み合わせることを特徴とする医薬組成物製造のための E 7 0 7 0 またはその塩の使用 ; (15) E 7 0 7 0 またはその塩と組み合わせることを特徴とする医薬組成物製造のための (a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタビン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる少なくとも 1 の物質の使用 ; (16) E 7 0 7 0 またはその塩と、(a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタビン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる少なくとも 1 の物質とを癌の予防剤または治療剤の製造のために用いること ;

(17) 前記 (3) 記載の医薬組成物を患者に有効量投与することを特徴とする癌の予防または治療方法 ; (18) E 7 0 7 0 またはその塩を患者に投与し、それから一定時間経過後に、(a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタビン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる少なくとも 1 の物質を前記患者に投与することを特徴とする癌の予防または治療方法 ; (19) (a) 塩酸イリノテカン三水和物、(b) マイトマイシン C、(c) 5-フルオロウラシル、(d) シスプラチン、(e) 塩酸ゲムシタビン、(f) ドキソルビシン、(g) タキソールおよび (h) 前記 (a) 乃至 (g) の塩から選ばれる少なくとも 1 の物質を患者に投与し、それから一定時間経過後に、E 7 0 7 0 またはその塩を前記患者に投与することを特徴とする癌の予防または治療方法 ; (20) 上記スルホン化合物 (I) と上記物質 (I I I) とを有効量を同時にまたは別々に患者に投与するための医薬品キット ; (21) 上記スルホン化合物 (I) と上記物質 (I I I) とを組み合わせることを特徴とする医薬品製品 ; (22) 上記スルホン化合物 (I) と上記物質 (I I I) とを組み合わせることを特徴とする組み合わせ ; (23) 上記スルホン化合物 (I) と上記物質 (I I I) とを有

効量を同時にまたは別々に患者に投与することによる癌の予防または治療する方法；（２４）上記スルホン化合物（Ⅰ）と上記物質（ⅠⅠⅠ）とを有効量含む医薬組成物に関する。

本発明の医薬組成物、医薬組成物を製造するための化合物の使用、予防または治療方法、医薬品キット、医薬品製品および組み合わせは以下に述べる方法でそれぞれ実施できる。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明にかかる医薬組成物に含有される化合物は便宜上の式の記載に限定されるものではなく、構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体や該異性体混合物が含まれることはいうまでもない。また、前記化合物には結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一または結晶形混合物であってもよい。更に、前記化合物は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる医薬組成物は強い抗腫瘍活性を示すが、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて抗腫瘍活性を示す上記化合物の誘導体をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明組成物中の化合物を生成する化合物をも包含する。

本願明細書において用いる「単環式芳香環または二環式芳香環」とは、炭素数 6 乃至 14 の単環式または二環式の芳香族炭化水素環または N、O および S から選ばれる 1 個以上の複素原子を含む芳香族複素環を示す。当該基における好適な例をあげると、ベンゼン、インデン基、1-ナフタレン、2-ナフタレン、アズレン、ヘプタレン、シクロペンタシクロオクテン、ベンゾシクロオクテン、ピロール、ピリジン、ピリダジニン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾトリアゾール、ピラゾール、イミダゾール、ベンツイミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、

プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリミジン、ピラゾロピリジン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チアゾール、イソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンズチアジアゾール、イソキサゾール、フラザン、オキサゾール、イソキサゾール、ベンゾオキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン、等である。

本願明細書における「6員不飽和炭化水素環」とは、一部が水素化されていてもよいベンゼン環を示し、「窒素原子を1個含む6員不飽和ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよいピリジン環を、それぞれ示す。

本願明細書における「窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、それぞれ一部が水素化されていてもよいピロール、ピラゾールまたはイミダゾールを示す。

本願明細書において用いるA環の定義中の「置換基を有していてもよい」における「置換基」とは、好適には1乃至3個の置換基を意味し、置換基が複数ある場合の該置換基の定義はそれぞれ独立である。当該「置換基」における好適な例としては、(1)炭素数1乃至6の低級アルキル基または炭素数3乃至8の低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、(2)炭素数1乃至6の低級アルキル基、(3)炭素数1乃至6の低級アルコキシ基、(4)水酸基、(5)ニトロ基、(6)メルカプト基、(7)シアノ基、(8)炭素数1乃至6の低級アルキルチオ基、(9)ハロゲノ基、(10)  $-a-b$  [式中、aは単結合、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-O-(CH_2)_k-$ 、 $-S-(CH_2)_k-$ または $-N(R^3)-(CH_2)_k-$  {kは1乃至5の整数を、 $R^3$ は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基を示す} を、bは $-CH_2-d$  {dは炭素数1乃至6の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、ハロゲノ基、水酸基、炭素数1乃至6の低級アルキルチオ基、シアノ基または炭素数1乃至6の低級アルコキシ基を示す} を示す]、(11)  $-a-e-f$  [aは前記定義と同意義を、eは $-SO-$ または $-SO_2-$ を、fは炭素数1乃至6の低級アルキル基もしくは炭素数1乃至6の低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数1乃至6の低級アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-(CH_2)_m-b$ または $-N(R$



4)  $-(CH_2)_m-b$  {bは前記定義と同意義を、 $R^4$ は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基を、mは1乃至5の整数を示す}を示す]、(12)  $-a-g-h$  [aは前記定義と同意義を、gは $-CO-$ または $-CS-$ を、hはで置換されていてもよいアミノ基、水酸基、炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数1乃至6の低級アルコキシ基、 $-(CH_2)_n-b$ または $-N(R^5)-(CH_2)_n-b$  {bは前記定義と同意義を、 $R^5$ は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基を、nは1乃至5の整数を示す}を示す]、(13)  $-a-N(R^6)-g-i$  [aおよびgはそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^6$ は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基を、iは水素原子、炭素数1乃至6の低級アルコキシ基またはf {fは前記定義と同意義を示す}を示す]、(14)  $-a-N(R^7)-e-f$  [a、eおよびfはそれぞれ前記定義と同意義を、 $R^7$ は水素原子または炭素数1乃至6の低級アルキル基を示す]、(15)  $-(CH_2)_p-j-(CH_2)_q-b$  [jはOまたはSを、bは前記定義と同意義を、pおよびqはそれぞれ独立に1乃至5の整数を示す]、等の基があげられる。

また、前記置換基において、アミノ基が2個のアルキル基で置換されている場合、該アルキル基どうしが結合により一緒になって5または6員含窒素環を形成していてもよい。

A環が、水酸基またはメルカプト基を置換基として有する含窒素複素環である場合、共鳴構造によって前記置換基はそれぞれオキソ基とチオキソ基になっていてもよい。

本願明細書において用いるB環およびC環の定義中の「置換基を有していてもよい」における「置換基」とは、好適には1または2個の置換基を意味し、置換基が複数ある場合の該置換基の定義はそれぞれ独立である。また、B環とC環における置換基も互いに独立である。当該「置換基」における好適な例としては、ハロゲン基、シアノ基、炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数1乃至6の低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、 $-CO-r$  [rは水素原子、炭素数1乃至6の低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、炭素数1乃至6の低級アルキル基、炭素数1乃至6の低級アルコキシ基または水酸基を示す]、炭素数1乃至6の低級アル

キル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6のアルキル基を示し、好適な例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖または分枝状アルキル基があげられ、より好適にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、等であり、更に好適にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、等である。

本願明細書において用いる「低級シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる

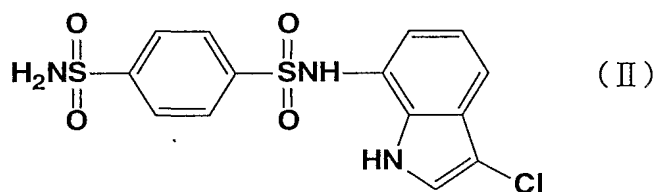
本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、好適な基としてはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*so-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*so-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*so-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i*so-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチル

ブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられ、最も好適なのはメトキシ基、エトキシ基である。

本願明細書において用いる「ハロゲン基」とは、ハロゲン原子に対応する基を示し、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基を示し、好適な基はフルオロ基、クロロ基、ブロモ基である。

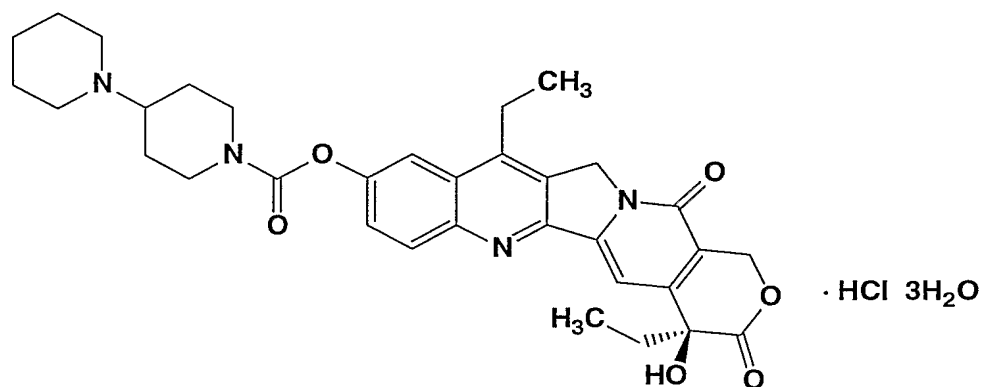
本発明にかかる医薬組成物に含まれる化合物 (I) において、好適な化合物は特に限定されないが、最も好適な化合物は、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその薬理学的に許容できる塩である。

本願明細書におけるN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドおよびE 7 0 7 0 とは、式 (II)



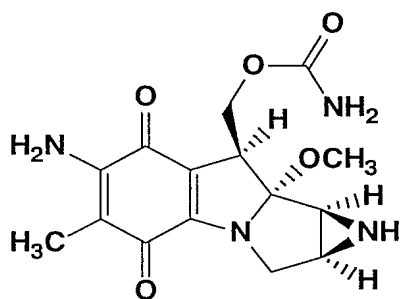
で表わされる化合物を示す。

本願明細書における塩酸イリノテカン三水和物 (CPT-11 (Irinotecan Hydrochloride Trihydrate ; [1, 4'-Bipiperidine]-1'-carboxylic acid (S)-4, 11-diethyl-3, 4, 12, 14-tetrahydro-4-hydroxy-3, 14-dioxo-1H-pyrano-[3', 4':6, 7]-indolizino[1, 2-b]quinolin-9-yl ester Hydrochloride trihydrate) ) とは、式



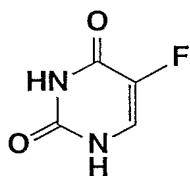
で表わされる化合物を示す。

本願明細書におけるマイトマイシン C (MMC (Mitomycin C ; [1aS-(1a $\alpha$ , 8 $\beta$ , 8a $\alpha$ , 8b $\alpha$ )]-6-amino-8-[[ (aminocarbonyl) oxy] methyl] 1, 1a, 2, 8, 8a, 8b-hexahydro-8a-methoxy-5-methylazirino [2', 3':3, 4] pyrrolo [1, 2-a] indole-4, 7-dione) ) とは、式



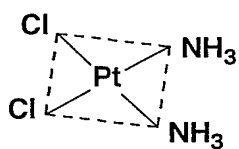
で表わされる化合物を示す。

本願明細書における 5-フルオロウラシル (5-FU (5-Fluoro-2, 4-(1H, 3H)-pyrimidinedione) ) とは、式



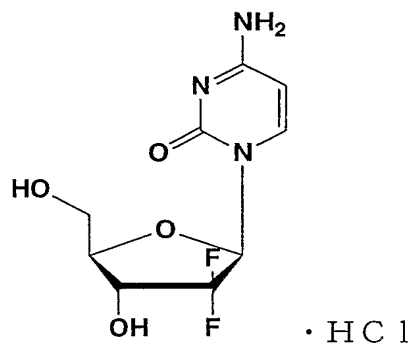
で表わされる化合物を示す。

本願明細書におけるシスプラチン (CDDP (cis-diamminedichloroplatinum) ) とは、式



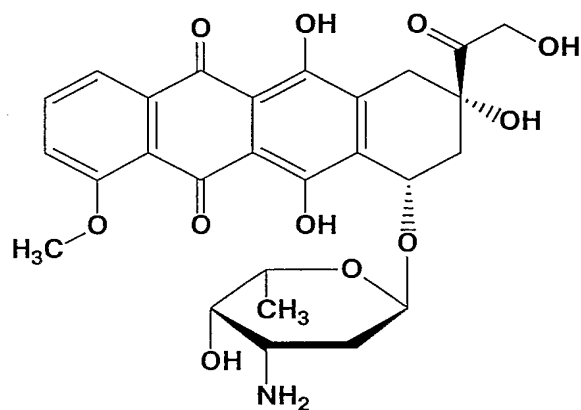
で表わされる化合物を示す。

本願明細書における塩酸ゲムシタビン (Gemcitabine hydrochloride ; 2'-deoxy-2', 2'-difluoro-cytidine hydrochloride) とは、式



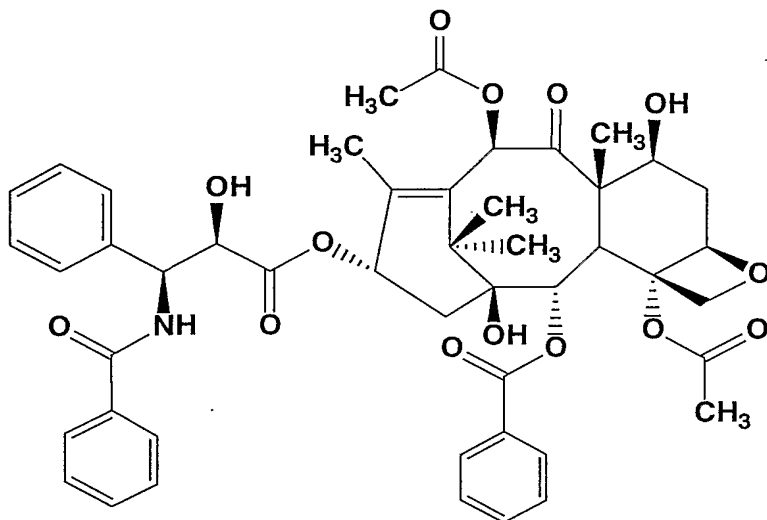
で表わされる化合物を示す。

本願明細書におけるドキソルビシン (アドリアマイシン、Adryamicin ; 10-[(3-amino-2, 3, 6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyl) oxy]-7, 8, 9, 10-tetrahydro-6, 8, 11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-(8S-cis)-5, 12-naphthacenedione) とは、式



で表わされる化合物を示す。

本願明細書におけるタキソール (Taxol (Paclitaxel ; (2R, 5R, 7S, 10R, 13S)-10, 20-Bis (acetoxyl)-2-benzoyloxy-1, 7-dihydroxy-9-oxo-5, 20-epoxytax-11-en-13-yl (3S)-3-benzoylamino-3-phenyl-D-lactate) ) とは、式



で表わされる化合物を示す。

本願明細書において用いる「塩」は、特に種類は限定されないが、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩；酢酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機カルボン酸の付加塩；メタンスルホン酸塩、ヒドロキシメタンスルホン酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、タウリン塩などの有機スルホン酸の付加塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、N -メチルグルカミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）メタン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンの付加塩；アルギニン塩、リジン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

前記化合物（I）は、例えば特開平 7 - 1 6 5 7 0 8、WO 9 5 / 0 7 2 7 6 等に記載の方法またはそれに準じた方法に従って製造することができる。

N - （3 - クロロ - 1 H - インドール - 7 - イル） - 4 - スルファモイルベンゼンスルホンアミド（E 7 0 7 0）は、公知の方法（WO 9 5 / 0 7 2 7 6 または特開平 7 - 1 6 5 7 0 8 号公報における実施例 1 9）またはそれに準じた方法によって合成することができる。

CPT-11、マイトマイシンC、5-フルオロウラシル、シスプラチン、塩酸ゲムシタビン、ドキソルビシンおよびタキソールは、いずれも公知化合物であり、それぞれ公知の方法またはそれに準じた方法によって製造することができる。

前記各製造工程における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。化合物がフリー体として得られる場合、薬理学的に許容できる塩の状態に常法に従って変換することができる。また、得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本願明細書における「抗癌剤」とは、腫瘍、特に悪性腫瘍に対して用いられる薬剤を意味する。本発明にかかる医薬組成物または抗癌剤が治療または予防に有用な癌疾患としては、例えば脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、卵巣癌、前立腺癌、腎癌、膀胱癌、リンホーマ、白血病、等があげられる。本発明にかかる医薬組成物または抗癌剤は、哺乳類（例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル等）の癌疾患、特にヒトの癌疾患の治療または予防に有用である。

本発明にかかる「組み合わせてなる医薬組成物」および「含む医薬組成物」とは、それぞれ2種以上の有効成分物質または医薬組成物を組み合わせてなる「医薬組成物」を意味し、かかる「医薬組成物」は、2種以上の有効成分物質を含有してなる単剤として調製して投与してもよいし、2種以上の医薬組成物を別個に調製して同時に併用投与してもよいし、2種以上の医薬組成物を別個に調製して一方の医薬を投与しその一定時間経過後に他方の医薬を投与する形態の併用投与に付してもよい。これらの投与形態にかかる医薬組成物すべてが本発明にかかる「医薬組成物」

に含まれる。また、2種以上の医薬組成物を組み合わせる好適な成分割合は限定されず、適宜行われる。スルホン化合物（I）と物質（I I I）との合剤の比率は、臨床における3週間の総投与量を基にすると、例えばE 7 0 7 0などのスルホン化合物（I）またはその塩1重量%に対して、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩が0.26乃至1.0重量%、マイトマイシンCまたはその塩が0.017乃至0.068重量%、5-フルオロウラシルまたはその塩が3.7乃至15重量%、シスプラチンまたはその塩が0.071乃至0.29重量%、塩酸ゲムシタビンまたはその塩が2.1乃至8.6重量%、ドキソルビシンまたはその塩（好適には塩酸塩）が0.042乃至0.17重量%、タキソールまたはその塩が0.15乃至0.60重量%である。

本発明にかかる「医薬組成物」における好適な例の一つは、N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド（E 7 0 7 0）またはその塩と、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタビン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる1以上の物質とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物であり、より好適な例としては、以下の医薬組成物、即ち

(a) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩とを組み合わせる医薬組成物、

(b) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンCまたはその塩とを組み合わせる医薬組成物、

(c) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩とを組み合わせる医薬組成物、

(d) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせる医薬組成物、

(e) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタビンまたはその塩とを組み合わせる医薬組成物、

(f) E 7 0 7 0 またはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせる



なる医薬組成物、

(g) E 7 0 7 0 またはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(h) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、マイトマイシンC またはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(i) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(j) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(k) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンC またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(l) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンC またはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(m) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(n) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンC またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(o) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(p) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、マイトマイシンC またはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(q) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、マイトマイシンC またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(r) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩と、マ

イトマイシンCまたはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(s) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水合物またはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(t) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水合物またはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(u) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸イリノテカン三水合物またはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(v) E 7 0 7 0 またはその塩と、イトマイシンCまたはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(w) E 7 0 7 0 またはその塩と、イトマイシンCまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(x) E 7 0 7 0 またはその塩と、イトマイシンCまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(y) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(z) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(aa) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(bb) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(cc) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(dd) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(ee) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせる医療組成物、

(ff) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタビンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(gg) E 7 0 7 0 またはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(ee) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタビンまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(ff) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタビンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(gg) E 7 0 7 0 またはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(hh) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンCまたはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(ii) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンCまたはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、塩酸ゲムシタビンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(jj) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンCまたはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(kk) E 7 0 7 0 またはその塩と、マイトマイシンCまたはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(ll) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、塩酸ゲムシタビンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(mm) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(nn) E 7 0 7 0 またはその塩と、5-フルオロウラシルまたはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(oo) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(pp) E 7 0 7 0 またはその塩と、シスプラチンまたはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、

(qq) E 7 0 7 0 またはその塩と、塩酸ゲムシタピンまたはその塩と、ドキソルビシンまたはその塩と、タキソールまたはその塩とを組み合わせるなる医薬組成物、等があげられる。

上記の如き成分で本願発明医薬組成物を構成することができるが、該医薬組成物または抗癌剤の投与に当たっては、同時併用投与に限られず、各成分を一定時間の間隔で投与して相乗効果を上げることできる。具体的には、

E 7 0 7 0 またはその塩を患者に投与し、それから一定時間経過後に、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタピン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質を前記患者に投与することを特徴とする癌の予防または治療方法、

(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタピン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質を患者に投与し、それから一定時間経過後に、E 7 0 7 0 またはその塩を前記患者に投与することを特徴とする癌の予防または治療方法によっても、相乗効果を上げることができ、かかる予防または治療方法も本願発明に含まれる。

また、前記予防または治療方法におけるが如く、一定間隔毎に各成分を投与する目的で、E 7 0 7 0 またはその塩と、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタピン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質とを有効量を同時にまたは別々に患者に投与するための医薬品

キットを用いることによっても相乗的な抗癌作用を得ることができ、かかる医薬品キットは本願発明中に含まれる。例えば、各成分を小容器に包装し、全体として1つの箱に装填されたような医薬品のキットが挙げられる。

本発明にかかる医薬組成物を医薬として使用する場合は、投与形態は特に限定されず、経口もしくは非経口的に投与される。哺乳類（例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル、等）、特にヒトにおける治療・予防に有用である。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されないが、例えばE 7 0 7 0 またはその塩にあっては、通常成人1日あたり5乃至6 0 0 0 mg、好適には約5 0乃至4 0 0 0 mg、更に好適には1 0 0乃至3 0 0 0 mgでありこれを通常1日1乃至数回にわけて投与する。その他の成分については、例えば、通常1日当たり、塩酸イリノテカン三水和物は4 0乃至1 5 0 mg/m<sup>2</sup>、マイトマイシンCは2乃至4 0 mg、5-フルオロウラシルは5乃至2 0 mg/kg、シスプラチンは1 0乃至9 0 mg/m<sup>2</sup>、塩酸ゲムシタピンは5 0 0乃至1 2 0 0 mg/m<sup>2</sup>、塩酸ドキソルビシンは1 0乃至6 0 mg、タキソールは1 3 5乃至2 1 0 mg/m<sup>2</sup>とされているが、これは各単剤を投与する場合の目安であり、本願発明においては成分の構成により適宜増減して投与することが可能である。例えば各成分通常成人1日あたり1乃至6 0 0 0 mg、好適には約1 0乃至1 0 0 0 mg、更に好適には2 0乃至3 0 0 mgの投与量設定が可能である。

本発明にかかる医薬組成物の調製は、有効成分物質をそのまま用いるか、または、自体公知の薬学的に許容できる担体等と混合して慣用される方法による製剤化によってすることができる。好ましい剤形としては注射剤、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。これら製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

前記製剤化成分としては、例えば動植物油（大豆油、牛脂、合成グリセライドなど）、炭化水素（流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィンなど）、エステル油（ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピルなど）、高級アルコール（セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコールなど）、シリコン樹脂、シリコン油、界面活性剤（ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーなど）、水溶性高分子（ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなど）、アルコール（エタノール、イソプロパノールなど）、多価アルコール（グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなど）、糖（グルコース、ショ糖など）、無機粉体（無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなど）、精製水などが挙げられる。pH調製のためには無機酸（塩酸、りん酸など）、無機酸のアルカリ金属塩（りん酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化ナトリウムなど）、有機酸（低級脂肪酸、クエン酸、乳酸など）、有機酸のアルカリ金属塩（クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウムなど）、有機塩基（アルギニン、エタノールアミンなど）などを用いることができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤などを添加することができる。

例えば経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香

酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもある。

懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

本発明により、従来有効率が十分でなかった癌種にも優れた抗腫瘍活性を示す新規な併用医薬組成物を提供できた。本発明にかかる医薬組成物は、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、肺癌、乳癌、皮膚癌、卵巣癌、前立腺癌、腎癌、膀胱癌、リンホーマ、白血病、等の治療または予防に有用である。本願組成物の各単剤を多量に投与するよりも、各単剤の量を減らして併用とする方が各成分の副作用が起こりにくく、全体としての副作用も低減でき、さらに高価な薬物の多量長期使用による費用負担を低廉で比較的效果の大きい薬物の併用で軽減することができる。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、E 7 0 7 0 と C P T - 1 1 の相乗効果を示すグラフである。縦軸は比腫瘍体積 (R T V : R e l a t i v e T u m o r V o l u m e) を示し、横軸

は投与開始時からの日数を示す。

図2は、E7070とMMCの相乗効果を示すグラフである。縦軸は比腫瘍体積(RTV: Relative Tumor Volume)を示し、横軸は投与開始時からの日数を示す。

図3(1)、図3(2)および図3(3)は、E7070とCPT-11の相乗効果を示すグラフである。縦軸は比腫瘍体積(RTV: Relative Tumor Volume)を示し、横軸は投与開始時からの日数を示す。

図3(1)は、E7070とCPT-11を同時に投与したもの、図3(2)は、E7070投与後、後からCPT-11を投与したもの、図3(3)は、CPT-11投与後、後からE7070を投与したものをそれぞれ示す。

図4は、E7070と5-FUの相乗効果を示すグラフである。縦軸は比腫瘍体積(RTV: Relative Tumor Volume)を示し、横軸は投与開始時からの日数を示す。

図5は、E7070とCDDPの相乗効果を示すグラフである。縦軸は比腫瘍体積(RTV: Relative Tumor Volume)を示し、横軸は投与開始時からの日数を示す。

## 実施例

以下に、本発明組成物の有利な効果を示すため実施例、試験例を示すが、これらは例示的なものであって、本発明は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

記述の如く、本発明にかかる医薬組成物、とりわけ、E7070またはその塩と、(1)塩酸イリノテカン三水和物、(2)マイトマイシンC、(3)5-フルオロウラシル、(4)シスプラチン、(5)塩酸ゲムシタビン、(6)ドキソルビシン、(7)タキソールおよび(8)前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる1以上の物質とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物は、各単剤が示す抗腫瘍活性が相乗的に作用し優れた抗腫瘍活性を示すが、この相乗作用の有無の判定は、ツーウェイアノバ(Two-way ANOVA)法(例えば以下の文献(i)から(iii)を参照:(i) Effects of 5-fluorouracil,



leucovorin, and glucarate in rat colon-tumor explants. Cancer Chemother Pharmacol. 1992;30(1):25-30; (ii) Enhancement of vincristine cytotoxicity in drug-resistant cells by simultaneous treatment with onconase, an antitumor ribonuclease. J Natl Cancer Inst. 1996 Jun 5;88(11):747-53; (iii) Effects of growth hormone and testosterone on cortical bone formation and bone density in aged orchietomized rats. Bone. 1999 May;24(5):491-7) を用いて行った。

実施例1 [ヒト大腸癌HCT15ヌードマウス皮下移植モデルにおけるE7070とCPT-11の併用]

ヒト大腸癌株HCT15 (ATCCより購入) 5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI1640 (10%FBS含) で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収し、Hanks balanced solutionで、 $5 \times 10^7$  cells/ml懸濁液を調製し、細胞懸濁液を0.1mlづつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後、平均腫瘍体積が182mm<sup>3</sup>になった時点から、E7070を30mg/kg/day、CPT-11を75mg/kg/dayの量にて、単剤あるいは併用で投与した。E7070は1日1回5日間 (1~5日目)、CPT-11は4日に1回、3回 (1、5、9日目) 静脈内投与した。投与開始時から、2回/週の頻度で、腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径 (mm)}^2 / 2$$

なお、抗腫瘍効果判定項目は、以下の2項目とした。

$T_{x4}$  : 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するのに要した時間 (日数)

最少比腫瘍体積 (mRTV) : 比腫瘍体積 (RTV) \* の最小値

\* :  $n$ 日目の腫瘍体積 / 初期腫瘍体積

併用群が両単剤処理群より優れた抗腫瘍効果を発揮し、かつ、two-way ANOVAで統計的有意な交互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。結果

は、表1および図1に示される通りであった。

表1および図1から明らかな通りE7070とCPT-11の併用はそれぞれの効果を相乗的に増加するものであり、E7070とCPT-11の併用剤が優れた抗癌剤となることを示すものである。

実施例2 [ヒト大腸癌HCT15ヌードマウス皮下移植モデルにおけるE7070とMMCの併用]

ヒト大腸癌株HCT15(ATCCより購入)5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI1640(10%FBS含)で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収し、Hanks balanced solutionで、 $5 \times 10^7$  cells/ml懸濁液を調製し、細胞懸濁液を0.1mlづつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後、平均腫瘍体積が156mm<sup>3</sup>になった時点から、E7070を25mg/kg/day、MMCを4.19mg/kg/dayの量にて単剤あるいは併用で投与した。E7070は1日1回5日間(1~5日目)、MMCは単回(1日目)静脈内投与した。投与開始時から、2回/週の頻度で、腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ(Mitsutoyo)で測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径 (mm)}^2 / 2$$

なお、抗腫瘍効果判定項目は、以下の2項目とした。

$T_{x4}$ : 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するのに要した時間(日数)

最少比腫瘍体積(mRTV): 比腫瘍体積(RTV)\*の最小値

\*:  $n$ 日目の腫瘍体積/初期腫瘍体積

併用群が両単剤処理群より優れた抗腫瘍効果を発揮し、かつ、two-way ANOVAで統計的有意な交互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。結果は、表2および図2に示される通りであった。

表2および図2から明らかな通りE7070とMMCの併用はそれぞれの効果を相乗的に増加するものであり、E7070とMMCの併用剤が優れた抗癌剤となることを示すものである。

実施例3 [ヒト大腸癌SW620ヌードマウス皮下移植モデルにおけるE7070

0とCPT-11の併用]

ヒト大腸癌株SW620 (ATCCより購入) 5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI1640 (10%FBS含) で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収し、Hanks balanced solutionで、 $5 \times 10^7$  cells/ml懸濁液を調製し、細胞懸濁液を0.1mlづつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後、平均腫瘍体積が226mm<sup>3</sup>になった時点から、E7070を25mg/kg/day、CPT-11を62.5mg/kg/dayの量にて単剤あるいは併用で投与した。E7070単剤は1日1回5日間 (1~5日目)、CPT-11単剤は4日に1回、3回 (1, 5, 9日目) 静脈内投与した。併用は、同時併用 (E7070は1~5日目、CPT-11は1, 5, 9日目)、E7070先行投与 (E7070は1~5日目、CPT-11は6, 10, 14日目)、CPT-11先行投与 (E7070は10~14日目、CPT-11は1, 5, 9日目) の3種のスケジュールで投与した。投与開始時から、2回/週の頻度で、腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径 (mm)}^2 / 2$$

なお、抗腫瘍効果判定項目は、以下の2項目とした。

$T_{x4}$  : 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するのに要した時間 (日数)

最少比腫瘍体積 (mRTV) : 比腫瘍体積 (RTV) \* の最小値

\* :  $n$ 日目の腫瘍体積 / 初期腫瘍体積

併用群が両単剤処理群より優れた抗腫瘍効果を発揮し、かつ、two-way ANOVAで統計的有意な交互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。結果は、表3および図3に示される通りであった。

表3および図3から明らかな通りE7070とCPT-11の併用はそれぞれの効果を相乗的に増加するものであり、E7070とCPT-11の併用剤が優れた抗癌剤となることを示すものである。また、E7070の投与とCPT-11の投与は同時でも、どちらかの投与を一定の時間経過後に行っても良く、またE7070、CPT-11のどちらが先でも、相乗的な効果を示す。

実施例4 [ヒト大腸癌C o l o 3 2 0 D. M. ノードマウス皮下移植モデルにおけるE 7 0 7 0と5-FUの併用]

ヒト大腸癌株C o l o 3 2 0 D. M. (ATCCより購入) 5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI 1640 (10%FBS含) で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収し、Hanks balanced solutionで、 $8 \times 10^7$  cells/ml懸濁液を調製し、細胞懸濁液を0.1mlずつノードマウス体側皮下に移植した。移植後、平均腫瘍体積が $169 \text{ mm}^3$ になった時点から、E 7 0 7 0を $30 \text{ mg/kg/day}$ 、5-FUを $60 \text{ mg/kg/day}$ の量にて、単剤あるいは併用で投与した。E 7 0 7 0単剤は1日1回5日間(1~5日目)、5-FU単剤は4日に1回、3回(1, 5, 9日目)静脈内投与した。併用は、同時併用(E 7 0 7 0は1~5日目、5-FUは1, 5, 9日目)、E 7 0 7 0先行投与(E 7 0 7 0は1~5日目、5-FUは6, 10, 14日目)、5-FU先行投与(E 7 0 7 0は10~14日目、5-FUは1, 5, 9日目)の3 scheduleで投与した。投与開始時から、2回/週の頻度で、腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ(Mitsutoyo)で測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径 (mm)}^2 / 2$$

なお、抗腫瘍効果判定項目は、以下の2項目とした。

$T_{x4}$  : 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するのに要した時間(日数)

最少比腫瘍体積(mRTV) : 比腫瘍体積(RTV) \* の最小値

\* :  $n$ 日目の腫瘍体積 / 初期腫瘍体積

併用群が両単剤処理群より優れた抗腫瘍効果を発揮し、かつ、two-way ANOVAで統計的に有意な交互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。結果は、表4および図4に示される通りであった。

表4および図4から明らかな通りE 7 0 7 0と5-FUの併用はそれぞれの効果を相乗的に増加するものであり、E 7 0 7 0と5-FUの併用剤が優れた抗癌剤となることを示すものである。

実施例5 [ヒト非小細胞肺癌LU-99ノードマウス皮下移植モデルにおけるE

7070とCDDPの併用]

ヒト非小細胞肺癌LU-99 (ヒューマンサイエンス研究資源バンク、Human Science Research Resources Bankより購入) 5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI 1640 (10%FBS含) で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収し、Hanks balanced solutionで、 $6.4 \times 10^7$  cells/ml懸濁液を調製し、細胞懸濁液を0.1mlずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後、平均腫瘍体積が $114 \text{ mm}^3$ になった時点から、E7070を $25 \text{ mg/kg/day}$ 、CDDPを $7.5 \text{ mg/kg/day}$ の量にて、単剤あるいは併用で投与した。E7070単剤は1日1回5日間 (1~5日目)、CDDP単剤は単回 (1日目) 静脈内投与した。併用は、同時併用 (E7070は1~5日目、CDDPは1日目)、E7070先行投与 (E7070は1~5日目、CDDPは6日目)、CDDP先行投与 (E7070は2~6日目、CDDPは1日目) の3 scheduleで投与した。投与開始時から、2回/週の頻度で、腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径 (mm)}^2 / 2$$

なお、抗腫瘍効果判定項目は、以下の2項目とした。

$T_{x4}$  : 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するのに要した時間 (日数)

最少比腫瘍体積 (mRTV) : 比腫瘍体積 (RTV) \* の最小値

\* :  $n$  日目の腫瘍体積 / 初期腫瘍体積

併用群が両単剤処理群より優れた抗腫瘍効果を発揮し、かつ、two-way ANOVAで統計的有意な交互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。結果は、表5および図5に示される通りであった。

表5および図5から明らかな通りE7070とCDDPの併用はそれぞれの効果を相乗的に増加するものであり、E7070とCDDPの併用剤が優れた抗癌剤となることを示すものである。

実施例6 ヒト大腸癌HCT15ヌードマウス皮下移植モデルにおけるE707

# 0とGemcitabine併用効果検討

ヒト大腸癌株HCT15 (ATCCより購入) 5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI1640 (10%FBS含) で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収し、Hanks balanced solutionで、 $5 \times 10^7$  cells/ml懸濁液を調製し、細胞懸濁液を0.1mlずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後、平均腫瘍体積が $156 \text{ mm}^3$ になった時点から、E7070  $25 \text{ mg/kg/day}$ 、MMC  $4.19 \text{ mg/kg/day}$ を単剤あるいは併用で投与した。E7070は、1日1回5日間(1~5日目)、CPT-11は、3日に1回、4回(1、4、7、10日目)静脈内投与した。投与開始時から、2回/週の頻度で、腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ(Mitsutoyo)で測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径 (mm)}^2 / 2$$

抗腫瘍効果判定項目は、以下の2項目とした。

$T_{x4}$  : 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するのに要した時間(日数)

最少比腫瘍体積(mRTV) : 比腫瘍体積(RTV) \* の最小値

\* :  $n$ 日目の腫瘍体積 / 初期腫瘍体積

併用群が両単剤処理群より優れた抗腫瘍効果を発揮し、かつ、two-way ANOVAで統計的に有意な交互作用が認められた場合、相乗効果と判定した。

上記実験例から明らかなように本発明組成物は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用である。上記実施化合物以外にも塩酸ゲムシタビン、ドキソルビシンまたはタキソールを用いて併用効果を検討したところ、同様に優れた抗腫瘍活性を示し、抗腫瘍剤として有用である。有効な癌種としては、各成分が有効な癌であるが、本願組成物の構成により異なり、さらに本願の相乗効果により効果が各単剤の効果よりも高くなるので、特に限定されない。

表1 HCT15 ノードマウス皮下移植モデルにおける、E7070、CPT-11単剤、併用の抗腫瘍効果

薬剤投与	T <sub>x4</sub> (日) <sup>a)</sup>		mRTV <sup>b)</sup>		mRBW <sup>c)</sup> 平均	毒性 死亡例 /群匹数
	平均± 標準偏差	Two way ANOVA	平均± 標準偏差	Two way ANOVA		
コントロール(無処理)	9.5±1.8	-	4.41±1.02 (10) <sup>f)</sup>	-	0.97 (7, 25)	0/6
E7070 <sup>d)</sup> 30mg/kg/日	18.7±2.0	-	-	-	0.92 (7)	0/6
CPT-11 <sup>e)</sup> 75mg/kg/日	17.8±1.0	-	-	-	0.94 (7, 10)	0/6
E7070 30mg/kg/日 + CPT-11 75mg/kg/日	31.7±4.2	p < 0.05 相乗効果	0.83±0.17 (10)	p < 0.05 相乗効果	0.85 (7)	0/6

a) T<sub>x4</sub>: 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するにかかった時間(日)

b) m(minimum)RTV: 最小比腫瘍体積=比腫瘍体積(RTV)\*の最小値

\*: n日目の腫瘍体積/初期腫瘍体積

c) m(minimum)RBW: 最小体重比=比体重(RBW)\*\*の最小値

\*\*: n日目の体重/初期体重

()内はmRBWが得られた日にちを示す

d): 1日1回の投与を5回(1, 2, 3, 4, 5日目)

e): 4日に1回の投与を3回(1, 5, 9日目)

f): 10日目におけるコントロール群のRTV

表2 HCT15 ノードマウス皮下移植モデルにおける、E7070、MMC単剤、併用の抗腫瘍効果

薬剤投与	T <sub>x4</sub> (日) <sup>a)</sup>		mRTV <sup>b)</sup>		mRBW <sup>c)</sup> 平均	毒性 死亡例 /群匹数
	平均± 標準偏差	Two way ANOVA	平均± 標準偏差	Two way ANOVA		
コントロール(無処理)	8.7±1.9	-	-	-	0.99 (11)	0/6
E7070 <sup>d)</sup> 25mg/kg/日	12.7±2.2	-	-	-	0.93 (11)	0/6
MMC <sup>e)</sup> 4.19mg/kg/日	16.2±3.4	-	-	-	0.99 (11)	0/6
E7070 + MMC	26.5±5.3	p < 0.05 相乗効果	-	-	0.93 (11)	0/6

a) Tx4: 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するたためにかかった時間(日)

b) m(minimum)RTV: 最小比腫瘍体積＝比腫瘍体積(RTV)\*の最小値

\*: n日目の腫瘍体積/初期腫瘍体積

いずれの投与群においても、腫瘍の増殖が認められなかった

c) m(minimum)RBW: 最小体重比＝比体重(RBW)\*\*の最小値

\*\*: n日目の体重/初期体重

()内はmRBWが得られた日にちを示す

d): 1日1回の投与を5回(1, 2, 3, 4, 5日目)

e): 単回投与(1日目)



表3 SW620 ノードマウス皮下移植モデルにおける、E7070、CPT-11単剤、併用の抗腫瘍効果

薬剤投与	T <sub>x4</sub> (日) <sup>a)</sup>		mRTV <sup>b)</sup>		mRBW <sup>c)</sup> 平均	毒性 死亡例 /群匹数
	平均± 標準偏差	Two way ANOVA	平均± 標準偏差	Two way ANOVA		
コントロール(無処理)	9.0±2.2	-	6.28±4.62 (21)	-	0.90 (18)	0/6
E7070 <sup>d)</sup> 25mg/kg/日	30.2±6.1	-	0.76±0.42 (12)	-	0.98 (8)	0/6
CPT-11 <sup>e)</sup> 62.5mg/kg/日	48.7±29.7	-	-	-	0.99 (8)	0/6
E7070 25mg/kg/日 <sup>d)</sup> → CPT-11 62.5mg/kg/日 <sup>e)</sup>	60.0±8.4	p > 0.05 相加効果	0.15±0.02	p < 0.05 相乗効果	0.86 (8)	0/6
E7070 25mg/kg/日 <sup>d)</sup> → CPT-11 62.5mg/kg/日 <sup>f)</sup>	65.2±8.5	p > 0.05 相加効果	0.17±0.09	p < 0.05 相乗効果	0.90 (8)	0/6
CPT-11 62.5mg/kg/日 <sup>e)</sup> → E7070 25mg/kg/日 <sup>g)</sup>	62.2±10.5	p > 0.05 相加効果	0.26±0.08	p < 0.05 相乗効果	0.95 (15)	0/6

a) T<sub>x4</sub>: 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するたにかかった時間(日)

b) m(minimum)RTV: 最小比腫瘍体積=比腫瘍体積(RTV)\*の最小値

\*: n日目の腫瘍体積/初期腫瘍体積

()内はmRTVが得られた日にちを示し、対照群では21日目であった

c) m(minimum)RBW: 最小体重比=比体重(RBW)\*\*の最小値

\*\*: n日目の体重/初期体重

()内はmRBWが得られた日にちを示す

d): 1日1回の投与を5回(1, 2, 3, 4, 5日目)

e): 4日に1回の投与を3回(1, 5, 9日目)

f): 4日に1回の投与を3回(6, 10, 14日目)

g): 1日1回の投与を5回(10, 11, 12, 13, 14日目)

表4 Colo320D.M.ヌードマウス皮下移植モデルにおける、E7070、5-FU単剤、併用の抗腫瘍効果

薬剤投与	T <sub>x4</sub> (日) <sup>a)</sup> 平均± 標準偏差	Two way ANOVA	mRTV <sup>b)</sup> 平均± 標準偏差	mRBW <sup>c)</sup> 平均	毒性 死亡例 /群匹数
コントロール(無処理)	6.0±0.7	-	-	-	0/6
E7070 <sup>d)</sup> 30mg/kg/日	11.2±1.9	-	-	-	0/6
5-FU <sup>e)</sup> 60mg/kg/日	10.0±0.7	-	-	-	0/6
E7070 30mg/kg/日 <sup>d)</sup> + 5-FU 60mg/kg/日 <sup>e)</sup>	26.0±2.1	p < 0.05 相乗効果	-	0.91 (8)	0/6
E7070 30mg/kg/日 <sup>d)</sup> → 5-FU 60mg/kg/日 <sup>f)</sup>	15.2±2.6	p > 0.05 相加効果	-	0.99 (8)	0/6
5-FU 60mg/kg/日 <sup>e)</sup> → E7070 30mg/kg/日 <sup>g)</sup>	8.6±0.89	p > 0.05 相加効果	-	0.99 (15)	0/6

a) T<sub>x4</sub>: 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するにかかった時間(日)

b) m(minimum)RTV: 最小比腫瘍体積=比腫瘍体積(RTV)\*の最小値

\*: n日目の腫瘍体積/初期腫瘍体積

“-”: 腫瘍の増殖が認められなかったことを示す

c) m(minimum)RBW: 最小体重比=比体重(RBW)\*\*の最小値

\*\*: n日目の体重/初期体重

( )内はmRBWが得られた日にちを示し、“-”は体重減少が認められなかったことを示す

d): 1日1回の投与を5回(1, 2, 3, 4, 5日目)

e): 4日に1回の投与を3回(1, 5, 9日目)

f): 4日に1回の投与を3回(6, 10, 14日目)

g): 1日1回の投与を5回(10, 11, 12, 13, 14日目)

表5 LU-99 ノードマウス皮下移植モデルにおける、E7070、CDDP単剤、併用の抗腫瘍効果

薬剤投与	T <sub>x4</sub> (日) <sup>a)</sup> 平均± 標準偏差	Two way ANOVA	mRTV <sup>b)</sup> 平均± 標準偏差	mRBW <sup>c)</sup> 平均	毒性 死亡数 /投与数
コントロール(無処理)	8.3±1.2	-	-	-	0/6
E7070 <sup>d)</sup> 25mg/kg/日	18.2±2.3	-	0.75±0.16	-	0/6
CDDP <sup>e)</sup> 7.5mg/kg/日	10.7±0.5	-	-	0.95 (5)	0/6
E7070 25mg/kg/日 <sup>d)</sup> + CDDP 7.5mg/kg/日 <sup>e)</sup>	26.0±5.1	p < 0.05 相乗効果	0.97±0.21	0.82 (8)	0/6
E7070 25mg/kg/日 <sup>d)</sup> → CDDP 7.5mg/kg/日 <sup>f)</sup>	28.0±8.2	p < 0.05 相乗効果	0.82±0.22	0.86 (8)	0/6
CDDP 7.5mg/kg/日 <sup>e)</sup> → E7070 25mg/kg/日 <sup>g)</sup>	20.3±2.2	p > 0.05 相加効果	0.99±0.21	0.88 (8)	0/6

a) T<sub>x4</sub>: 初期腫瘍体積の4倍まで腫瘍が増殖するためにかった時間(日)

b) m(minimum)RTV: 最小比腫瘍体積=比腫瘍体積(RTV)\*の最小値

\*: n日目の腫瘍体積/初期腫瘍体積

"-": 腫瘍の増殖が認められなかったことを意味する

c) m(minimum)RBW: 最小体重比=比体重(RBW)\*\*の最小値

\*\*: n日目の体重/初期体重

( )内はmRBWが得られた日にちを示す

d): 1日1回の投与を5回(1, 2, 3, 4, 5日目)

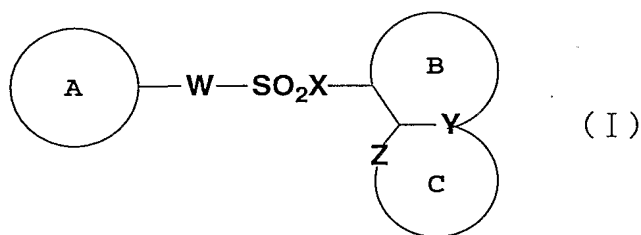
e): 単回投与(1日目)

f): 単回投与(6日目)

g): 1日1回の投与を5回(2, 3, 4, 5, 6日目)

## 請求の範囲

## 1. 式



〔式中、A環はそれぞれ置換基を有していてもよい単環式芳香環または二環式芳香環を、B環はそれぞれ置換基を有していてもよい6員不飽和炭化水素環または窒素原子を1個含む6員不飽和ヘテロ環を、C環は窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を意味し、更に該C環は置換基を有していてもよく、Wは単結合または $-CH=CH-$ を、Xは $-N(R^1)-$ または酸素原子を〔式中、 $R^1$ は水素原子または低級アルキル基を意味する〕、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは $-N(R^2)-$ または窒素原子を〔 $R^2$ は水素原子または低級アルキル基を意味する〕意味する。但し、上記定義において、下記(a)と(b)の場合の化合物は除かれる。

(a) A環が4-メチルベンゼンで、Wが単結合で、Xが $-NH-$ で、B環がメトキシベンゼンで、且つ、C環が無置換のイミダゾールである場合；(b) A環が4-(アセトアミド)ベンゼンまたは4-アミノベンゼンで、Wが単結合で、Xが $-NH-$ で、B環が無置換のベンゼンで、且つ、C環が無置換のピラゾールである場合。〕で表わされるスルホンアミド誘導体、スルホン酸エステル誘導体またはそれらの塩（スルホン化合物(I)）と、(1)塩酸イリノテカン三水和物、(2)マイトマイシンC、(3)5-フルオロウラシル、(4)シスプラチン、(5)塩酸ゲムシタビン、(6)ドキソルビシン、(7)タキソールおよび(8)前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質(III)を組み合わせる医薬組成物。

2. 前記式(I)において、A環がそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼンまたはピリジンで、B環が置換基を有していてもよいベンゼンで、C環が置換基を有していてもよいピロールで、Wが単結合で、且つ、XおよびZが $-NH-$ である

請求項 1 記載の医薬組成物。

3. 抗癌剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

4. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタビン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質とを含む請求項 3 記載の医薬組成物。

5. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と塩酸イリノテカン三水和物またはその塩を含む請求項 3 記載の医薬組成物。

6. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩とマイトマイシンCまたはその塩を含む請求項 3 記載の医薬組成物。

7. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と5-フルオロウラシルまたはその塩を含む請求項 3 記載の医薬組成物。

8. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩とシスプラチンまたはその塩とを含む請求項 3 記載の医薬組成物。

9. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と塩酸ゲムシタビンまたはその塩とを含む請求項 3 記載の医薬組成物。

10. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩とドキソルビシンまたはその塩とを含む請求項 3 記載の医薬組成物。

11. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩とタキソールまたはその塩とを含む請求項 3 記載の医薬組成物。

12. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩およびシスプラチンまたはその塩とを含む請求項3記載の医薬組成物。

13. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩、塩酸イリノテカン三水和物またはその塩、5-フルオロウラシルまたはその塩およびシスプラチンまたはその塩とを含む請求項3記載の医薬組成物。

14. (1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタビン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質と組み合わせてなる医薬組成物製造のためのN-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩の使用。

15. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と組み合わせてなる医薬組成物製造のための(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタビン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質の使用。

16. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩と、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタビン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよび(8) 前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質とを癌の予防剤または治療剤の製造のために用いること。

17. 請求項3に記載の医薬組成物を患者に有効量投与することを特徴とする癌の予防または治療方法。

18. N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩を患者に投与し、それから一定時間経過後に、(1) 塩酸イリノテカン三水和物、(2) マイトマイシンC、(3) 5-フルオロウラシル、(4) シスプラチン、(5) 塩酸ゲムシタビン、(6) ドキソルビシン、(7) タキソールおよ

び(8)前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質を前記患者に投与することを特徴とする癌の予防または治療方法。

19. (1)塩酸イリノテカン三水和物、(2)マイトマイシンC、(3)5-フルオロウラシル、(4)シスプラチン、(5)塩酸ゲムシタピン、(6)ドキソルビシン、(7)タキソールおよび(8)前記(1)乃至(7)の塩から選ばれる少なくとも1の物質を患者に投与し、それから一定時間経過後に、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドまたはその塩を前記患者に投与することを特徴とする癌の予防または治療方法。

20. 請求項1に記載したスルホン化合物(I)と請求項1に記載した物質(II)とを有効量を同時にまたは別々に患者に投与するための医薬品キット。

21. 請求項1に記載したスルホン化合物(I)と請求項1に記載した物質(II)とを組み合わせる医薬品製品。

22. 請求項1に記載したスルホン化合物(I)と請求項1に記載した物質(II)とを組み合わせる組み合わせ。

23. 請求項1に記載したスルホン化合物(I)と請求項1に記載した物質(II)とを有効量を同時にまたは別々に患者に投与することによる癌の予防または治療する方法。

24. 請求項1に記載したスルホン化合物(I)と請求項1に記載した物質(II)とを有効量含む医薬組成物。

図 1

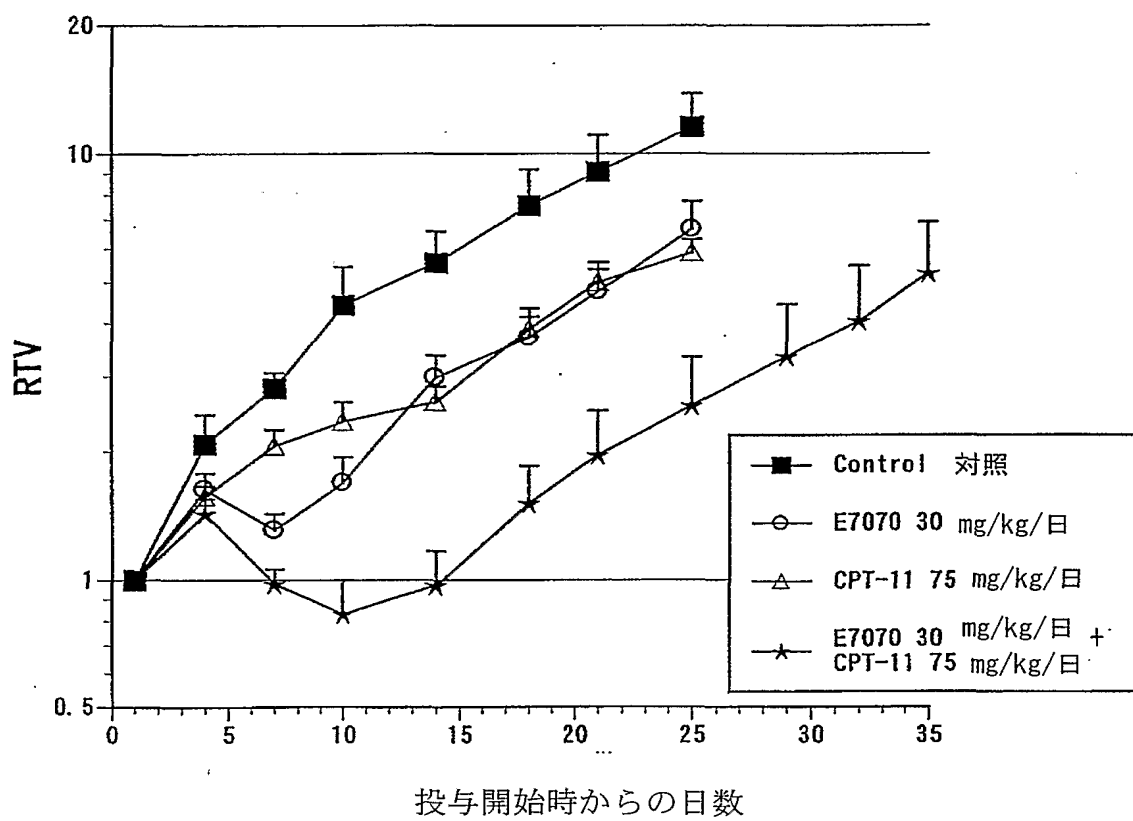




図 2

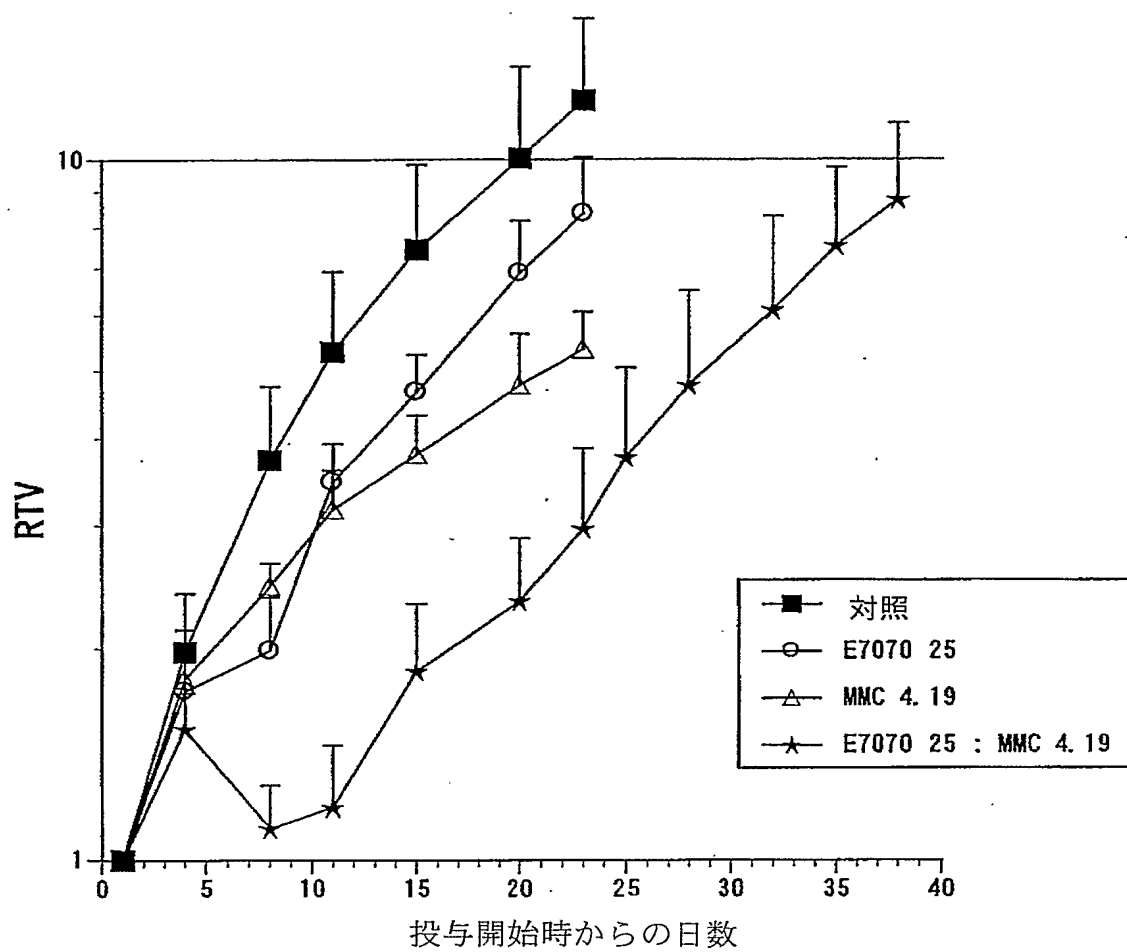


図3 (1)

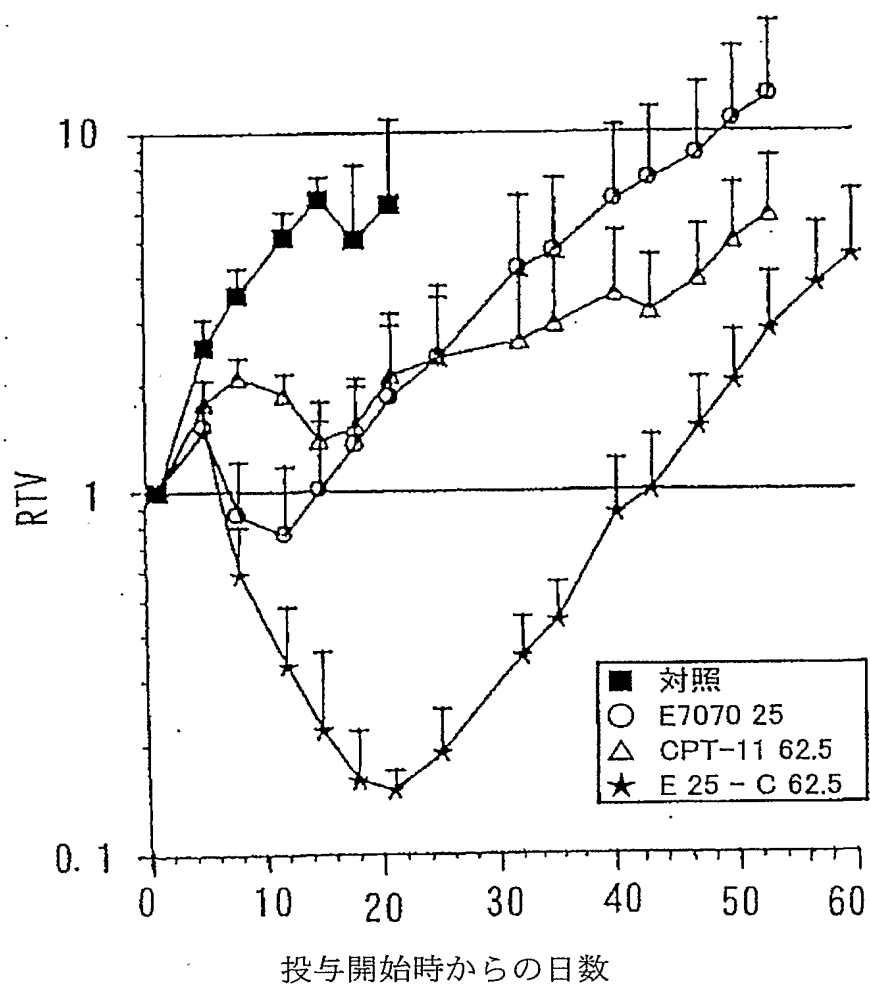


図 3 (2)

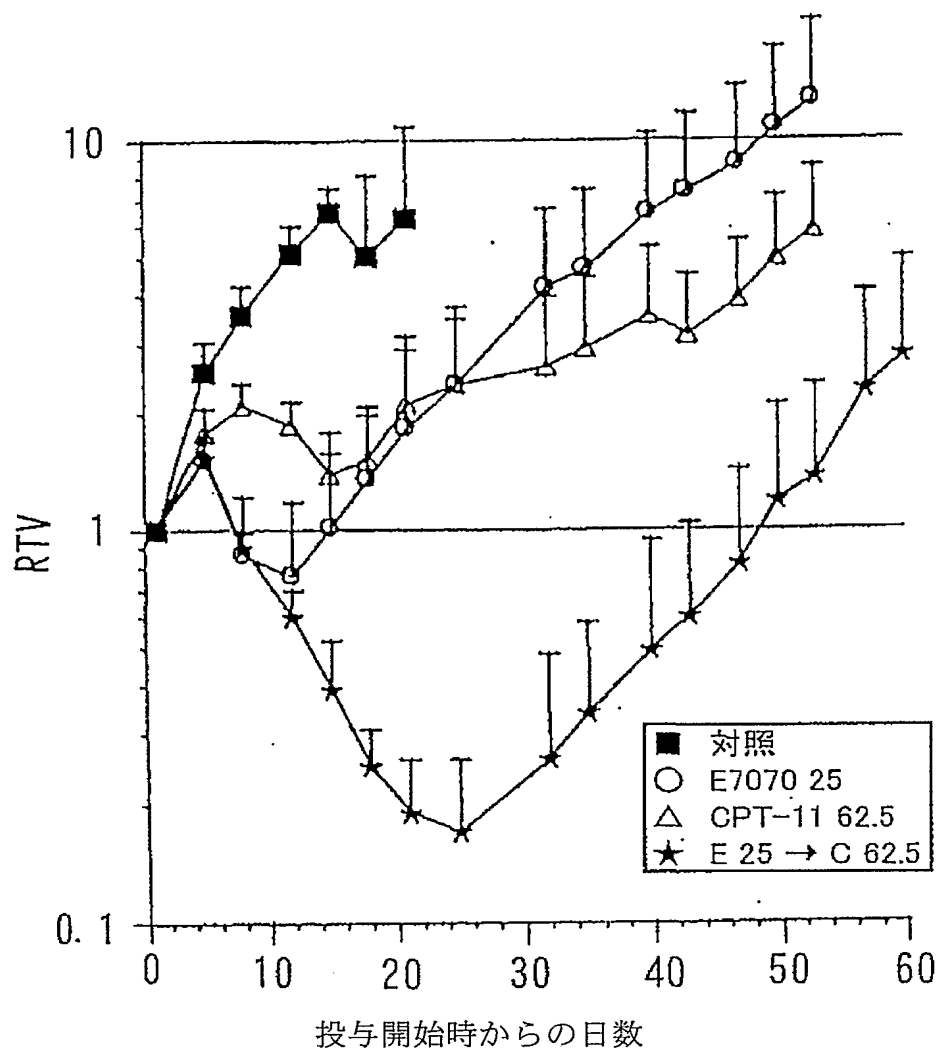


図 3 (3)

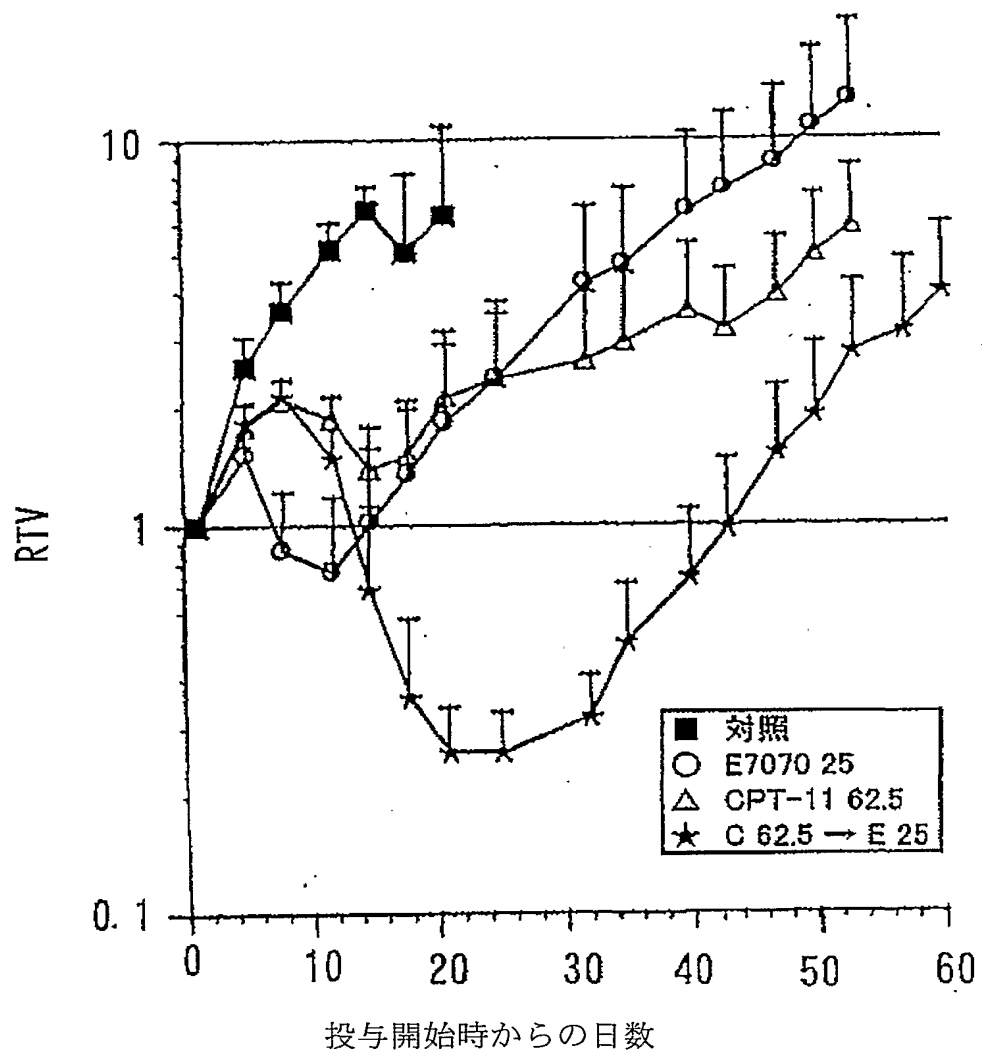


図 4

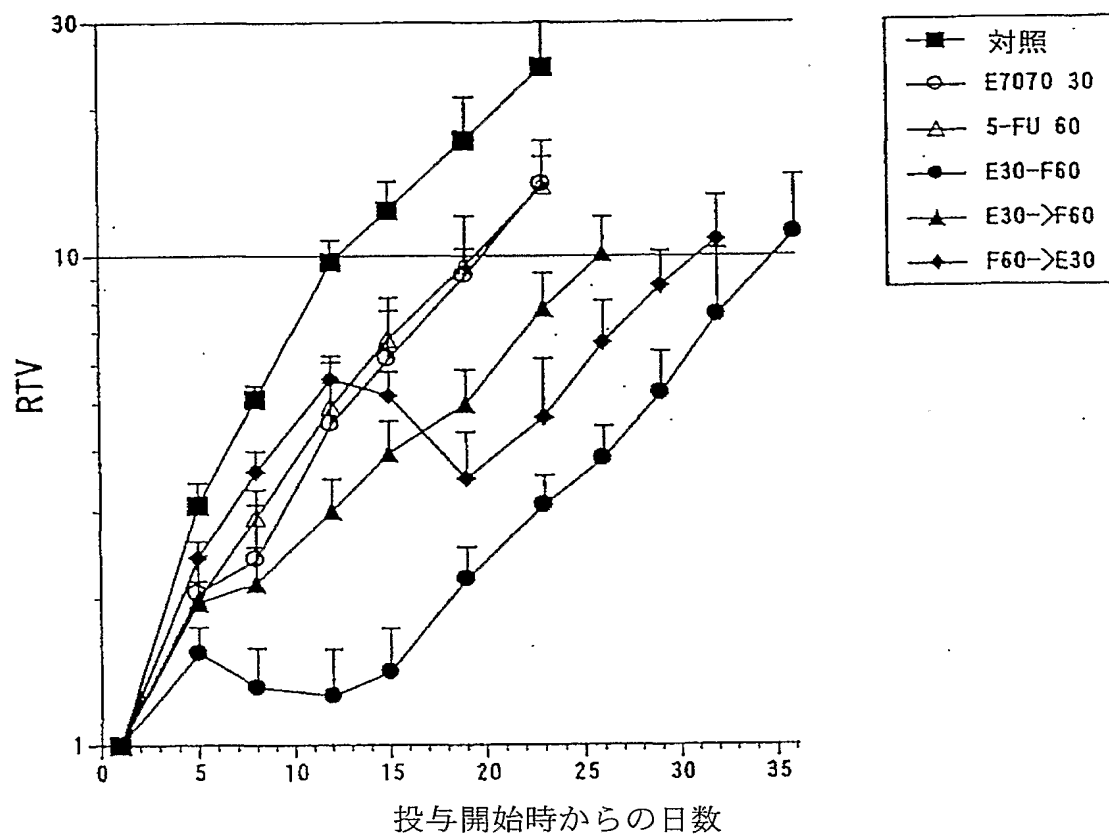
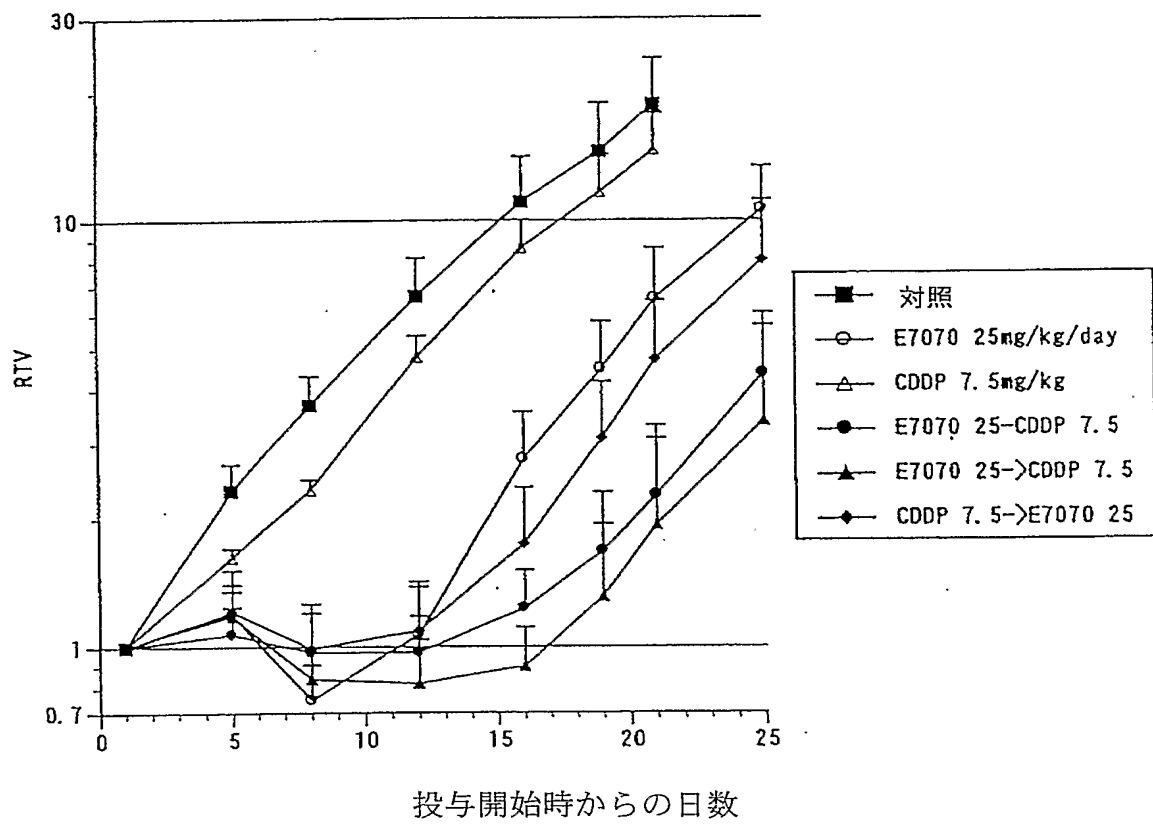


図 5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09563

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/404, A61K31/4745, A61K31/407, A61K31/513, A61K33/24, A61K31/7068, A61K31/704, A61K31/337, C07D209/08, C07D235/06, C07D231/56, C07D471/04, A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/404, A61K31/4745, A61K31/407, A61K31/513, A61K33/24, A61K31/7068, A61K31/704, A61K31/337, C07D209/08, C07D235/06, C07D231/56, C07D471/04, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/50395 A1 (EISAI CO., LTD.), 31 August, 2000 (31.08.2000) & AU 200026916 A & NO 200005357 A & EP 1074542 A1 & CN 1294579 A & HU 200101434 A & KR 2001042434 A	1-16, 20-22, 24
Y	JP 9-208571 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 August, 1997 (12.08.1997), Column 33, line 11 to Column 35, line 32 (Family: none)	1-16, 20-22, 24
Y	JP 00-143635 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 May, 2000 (26.05.2000), Column 41, line 47 to Column 43, line 21 (Family: none)	1-16, 20-22, 24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 February, 2002 (07.02.02)

Date of mailing of the international search report  
19 February, 2002 (19.02.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09563

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-19,23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 17 to 19 and 23 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A61K31/4745, A61K31/407, A61K31/513, A61K33/24, A61K31/7068, A61K31/704, A61K31/337, C07D209/08, C07D235/06, C07D231/56, C07D471/04, A61P35/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/404, A61K31/4745, A61K31/407, A61K31/513, A61K33/24, A61K31/7068, A61K31/704, A61K31/337, C07D209/08, C07D235/06, C07D231/56, C07D471/04, A61P35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年  
日本国公開実用新案公報 1971-2001年  
日本国登録実用新案公報 1994-2001年  
日本国実用新案登録公報 1996-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/50395 A1 (エーザイ株式会社) 2000.08.31 & AU 200026916 A & NO 200005357 A & EP 1074542 A1 & CN 1294579 A & HU 2001014 34 A & KR 2001042434 A	1-16, 20-22, 24
Y	JP 9-208571 A (武田薬品工業株式会社) 1997.08.12 第33欄第11行~第35欄第32行 (ファミリーなし)	1-16, 20-22, 24

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.02.02

国際調査報告の発送日

19.02.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

9261

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-143635 A (武田薬品工業株式会社) 2000.05.26 第41欄第47行~第43欄第21行 (ファミリーなし)	1-16, 20-22, 24

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-19, 23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 17-19, 23 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。